

Ингибиторы НГЛТ-2 при хронической болезни почек: современное состояние проблемы

И.С. Сабилов¹, И.Т. Муркамилов^{1,2}, В.В. Фомин³,
Ж.А. Муркамилова¹, А.И. Сабирова¹

¹Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан, ²Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан, ³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Для корреспонденции:
И.Т. Муркамилов. 720000, Киргизская Республика, г. Бишкек, Киевская ул., 44. murkamilov.i@mail.ru.

Для цитирования:
Сабилов И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. и др. Ингибиторы НГЛТ-2 при хронической болезни почек: современное состояние проблемы. *Клин фармакол тер* 2022;31(3):53-58 [Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV, et al. SGLT-2 inhibitors in chronic kidney disease: state of the art. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022; 31(3): 53-58 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-53-58.

Одной из актуальных проблем современной медицины является профилактика прогрессирования заболевания почек и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). С этой целью наиболее широко применяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II, однако дальнейшие перспективы в снижении заболеваемости и смертности в этой популяции связывают с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), или глифлозинами. Хотя первоначально препараты этой группы разрабатывались для лечения сахарного диабета 2 типа, результаты рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали их кардио- и нефропротективные свойства, в том числе у пациентов, не страдающих сахарным диабетом, что заставило пересмотреть показания к назначению глифлозинов в клинической практике. Тем не менее, ингибиторы НГЛТ-2 недостаточно широко используются нефрологами и кардиологами. Это не является неожиданным, так как до внедрения новых методов лечения в практику проходит много лет из-за множества препятствий, в том числе отсутствия необходимых знаний, беспокойство по поводу побочных эффектов, стоимости и «клинической инерции». В обзорной статье представлены данные научных исследований, в которых изучались нефропротективные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 и их механизмы.

Ключевые слова. *Хроническая болезнь почек, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), механизмы нефропротекции.*

Хроническая болезнь почек (ХБП) — общемедицинская проблема, имеющая значительные социально-экономические последствия, связанные с ее широкой распространенностью в популяции (10–15% населения), утратой трудоспособности и смертностью вследствие развития

терминальной почечной недостаточности (ТПН) и сердечно-сосудистых осложнений, риск которых у пациентов с нарушенной функцией почек возрастает в десятки раз [1-5]. Результаты Фрамингемского исследования свидетельствуют о том, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у больных со сниженной функцией почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией почек. Выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых осложнений и госпитализации [6]. Высокая распространенность нарушения функции почек и установленное неблагоприятное прогностическое значение сниженной СКФ и альбуминурии сделали необходимым разработку единых подходов к ведению пациентов с ХБП [7].

Опасность ХБП определяется длительным отсутствием симптомов, в связи с чем диагноз нередко устанавливают поздно, когда возможности нефропротективной терапии могут оказаться исчерпанными. В структуре причин ХБП преобладают вторичные нефропатии, обусловленные, например, артериальной гипертензией и сахарным диабетом, поэтому такие пациенты, особенно пожилого возраста, не обращаются к нефрологам, а случаи ХБП как вторичного заболевания практически не учитываются официальной статистикой [8-12]. Тяжелое поражение почек, в том числе необратимое, может развиваться и при COVID-19 [13,14].

Хотя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) остаются основными препаратами, используемыми для замедления прогрессирования заболевания почек и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП, в последние годы появились сообщения о возможности применения ингибиторов натрий-

глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) для снижения заболеваемости и смертности в этой популяции [15-18].

Ингибиторы НГЛТ-2 и их роль в нефропротективной терапии

У человека с сохраненной СКФ и нормогликемией вся глюкоза, фильтруемая в проксимальных канальцах, реабсорбируется. Здоровые почки фильтруют в среднем 160 г/сут глюкозы (около 30% от суточного потребления энергии). Чтобы предотвратить потерю источника энергии с мочой, проксимальные канальцы интенсивно реабсорбируют отфильтрованную глюкозу (до 450 г/сут). Повышение концентрации глюкозы в плазме приводит к увеличению количества фильтрованной глюкозы до тех пор, пока не будет достигнут порог реабсорбции (в норме для значений гликемии около 180–215 мг/дл), после чего появляется глюкозурия [19]. Благодаря этому механизму почка выступает в роли предохранительного клапана и предотвращает нарастание гипергликемии, пока поддерживается клубочковая фильтрация.

Среди всех рецепторов НГЛТ, которые участвуют в процессе транспорта глюкозы, лучше всего изучены подтипы 1 и 2. Рецепторы 1 подтипа в наибольшем количестве содержатся в клетках миокарда, в то время как рецепторы 2 подтипа не обнаружены в кардиомиоцитах и находятся преимущественно в проксимальных извитых канальцах почек [20]. Реабсорбция глюкозы осуществляется в основном в проксимальных канальцах за счет НГЛТ-2, а оставшаяся небольшая часть (около 10%) подвергается обратному всасыванию за счет белков НГЛТ-1, расположенных дистальнее. При отсутствии или ингибировании НГЛТ-2 способность почек к реабсорбции глюкозы снижается примерно до 80 г/сут (остаточная емкость НГЛТ-1), т.е. предохранительный клапан открывается при более низком пороге. НГЛТ-2 представляет собой высокопроизводительный низкоаффинный транспортер, расположенный в первом сегменте проксимальных канальцев и отвечающий за реабсорбцию около 90% отфильтрованной глюкозы. Кроме того, этот белок переносит натрий вместе с глюкозой в клетки против градиента концентрации [21]. Остаточная глюкоза реабсорбируется высокоаффинным низкопроизводительным транспортером НГЛТ-1 в дистальном сегменте проксимальных канальцев [22].

Ингибиторы НГЛТ-2 (глифлозины) вызывают глюкозурию и улучшают гликемический контроль на всех стадиях сахарного диабета 2 типа (СД 2). Риск развития гипогликемии при их применении низкий, так как эти препараты не влияют на контррегуляторные механизмы, поддерживающие уровень гликемии, и перестают действовать, когда объем отфильтрованной глюкозы снижается менее 80 г/сут. Первоначально ингибиторы НГЛТ-2 разрабатывались как сахароснижающие препараты, предназначенные для лечения пациентов с СД 2, однако в рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что они не только улучшают

контроль гликемии у таких пациентов, но и снижают риск сердечно-сосудистых осложнений. Это позволило рекомендовать их более широкое применение у пациентов с СД 2, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, или имеющих несколько факторов риска их развития (рекомендация 1А) [23].

Гипогликемический эффект ингибиторов НГЛТ-2, в отличие от других противодиабетических средств, является инсулиннезависимым [19,24-26] и достигается за счет снижения способности почек к реабсорбции глюкозы (примерно на 50%) и увеличения ее экскреции с мочой [27-30]. Доклинические исследования свидетельствуют о том, что увеличение глюкозурии может быть не единственным механизмом снижения содержания глюкозы в плазме под действием ингибиторов НГЛТ-2. Например, они могут подавлять передачу сигналов глюкагона в печени за счет действия на его рецепторы [31]. Тем не менее, в основном сахароснижающий эффект ингибирования НГЛТ-2 отражает увеличение глюкозурии [32] и приводит к улучшению контроля гликемии и снижению содержания гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [33]. Ингибирование НГЛТ-2 в проксимальных канальцах, кроме глюкозурии, вызывает также умеренное увеличение натрийуреза, что может способствовать снижению АД, однако этот эффект относительно небольшой и преходящий [34]. Гипотензивное действие ингибиторов НГЛТ-2 может быть также связано со снижением массы тела и увеличением диуреза [34]. Для контроля гликемии ингибиторы НГЛТ-2 можно назначать в качестве монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами [35].

Прямые сравнительные исследования глифлозинов не проводились [36]. НГЛТ-1 локализуется в эпителии тонкой кишки, а его подавление может привести к развитию диспепсических побочных эффектов, что определяет клиническое значение селективности действия препаратов этой группы на НГЛТ-2. К селективным препаратам относятся дапаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин, в то время как канаглифлозин и сотаглифлозин оказывают ингибирующее действие не только на НГЛТ-2, но и НГЛТ-1 [37]. К настоящему времени в разных странах 4 пероральных ингибитора НГЛТ-2 одобрены для применения в качестве монотерапии или в комбинации с метформином или ингибиторами дипептидилпептидазы-4 [38].

Недавно было показано, что лечение НГЛТ-2 оказывает благоприятное влияние на риск сердечно-сосудистых и почечных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью независимо от наличия сахарного диабета [23,40]. У пациентов с ХБП количество глюкозы, проходящей через клубочки, изначально снижено. Вследствие этого применение НГЛТ-2 в указанной группе больных ранее не рекомендовалось. Тем не менее, вскоре было отмечено положительное влияние глифлозинов на исходы ХБП. Данные клинических исследований эмпаглифлозина указывают на отсутствие

необходимости коррекции дозы при снижении СКФ разной степени, однако величина глюкозурического эффекта обратно пропорциональна тяжести поражения почек [41]. Гипогликемическое действие НГЛТ-2 снижается по мере ухудшения функции почек, однако благоприятные эффекты ингибирования НГЛТ-2 на прогрессирование заболевания почек и сердечно-сосудистый риск сохраняются у пациентов с СД 2 и ХБП.

Первоначально почечные исходы в рандомизированных клинических исследованиях глифлозинов изучались в качестве вторичных конечных точек. Однако полученные положительные результаты послужили основанием для проведения специальных исследований с целью изучения нефропротективного действия ингибиторов НГЛТ-2. В исследовании CRE-DENCE были включены 4401 пациент с СД 2 и ХБП, которые получали канаглифлозин или плацебо на фоне оптимизированной стандартной терапии [42]. Лечение канаглифлозином привело к снижению риска почечных исходов (развитие терминальной стадии ХБП, удвоение сывороточного содержания креатинина или смерть от почечных причин) на 34% и сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инфаркта миокарда инсульта или сердечно-сосудистой смерти на 20% и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 39%. ХБП ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых исходов, поэтому важное значение имеет возможность применения глифлозинов с целью первичной профилактики, т.е. у больных со сниженной функцией почек, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [43,44]

Результаты исследования CRE-DENCE показали эффективность канаглифлозина в профилактике сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с СД 2 и ХБП как при наличии, так и отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Полученные данные обосновывают более широкое применение канаглифлозина у пациентов с СД 2, в том числе с уровнем с HbA_{1c} 6,5% и расчетной СКФ от 30 до 45 мл/мин/1,73 м².

По данным мета-анализа исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced, в которых изучались дапаглифлозин и эмпаглифлозин, соответственно, лечение ингибиторами НГЛТ-2 привело к снижению риска госпитализации или смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, страдавших и не страдавших СД 2 [45]. Среди 8474 пациентов, участвовавших в двух исследованиях, при лечении ингибиторами НГЛТ-2 риск смерти от всех причин снизился на 13% (относительный риск [ОР] 0,87, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,77-0,98; $p=0,018$), а от сердечно-сосудистых причин — на 14% (0,86, 0,76–0,98; $p=0,027$). Кроме того, было выявлено снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых причин на 26% (0,74, 0,68-0,82; $p<0,0001$) и риска повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или сер-

дечно-сосудистой смерти на 25% (0,75, 0,68–0,84; $p<0,0001$). Риск почечных исходов также снизился на 38% (0,62, 0,43-0,90; $p=0,013$) [45].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME были включены 7020 пациентов с СД 2, у которых имелись сердечно-сосудистые заболевания, а расчетная СКФ составляла ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Больным назначали эмпаглифлозин в дозе 10 или 25 мг/сут в дополнение к стандартному лечению. Лечение эмпаглифлозином привело к значительному снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 38% и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 35%, а также снижению риска развития или прогрессирования ХБП (появление макроальбуминурии, двукратное увеличение уровня креатинина в сыворотке крови, начало заместительной почечной терапии или смерть от почечной недостаточности) на 39%. При применении эмпаглифлозина по сравнению с плацебо было отмечено снижение частоты удвоения сывороточного содержания креатинина (1,5% и 2,6%, соответственно; ОР 0,56), выявления экскреции белка с мочой (11,2% и 16,2%, ОР 0,62) и начала заместительной почечной терапии (0,3% и 0,6%; ОР 0,45) [46]. Снижение риска сердечно-сосудистых исходов при лечении эмпаглифлозином наблюдалась у пациентов, как с нормальной, так и сниженной (<60 мл/мин/1,73 м²) СКФ [47]. По данным анализа *post hoc*, эффективность ингибитора НГЛТ-2 в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и почечных исходов была сопоставимой во всех группах риска, выделенных в соответствии с рекомендациями KDIGO [48].

В исследовании DAPA-HF изучалась эффективность дапаглифлозина у 4742 пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и расчетной СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², у которых имелся или отсутствовал СД 2. Комбинированной первичной конечной точкой были смертность от сердечно-сосудистых причин или прогрессирование сердечной недостаточности, которую анализировали у пациентов с исходной расчетной СКФ <60 и ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Кроме того, оценивали частоту почечных исходов (стойкое снижение расчетной СКФ $\geq 50\%$, развитие терминальной стадии хронической почечной недостаточности или смерть от почечных причин) и динамику расчетной СКФ. Риск развития первичной конечной точки достоверно снизился в обеих группах пациентов, выделенных в зависимости от исходной расчетной СКФ (отношение рисков и 95% ДИ составили 0,71, 0,59-0,86, и 0,77, 0,64-0,93, соответственно). Хотя риск развития почечных исходов статистически значимо не изменился при лечении дапаглифлозином (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,44–1,16), тем не менее, темп снижения расчетной СКФ между 14-м и 720-м днями исследования при его применении (на 1,09 мл/мин/1,73 м² в год) был ниже, чем в группе плацебо (на 2,85 мл/мин/1,73 м² в год; $p<0,001$). Эффективность препарата не зависела от наличия СД 2. Таким образом, исходная функция почек

не влияла на эффективность дапаглифлозина в профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Кроме того, ингибитор НГЛТ-2 задерживал снижение расчетной СКФ, в том числе у пациентов без СД 2 [49].

В многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование DAPA-CKD, проведенное в 386 исследовательских центрах в 21 стране, были включены 4304 пациента с диабетической и недиабетической нефропатией, у которых отношение альбумин/креатинин в моче составляло 200–5000 мг/г, а расчетная СКФ – 25–75 мл/мин/1,73 м². Частота комбинированной первичной конечной точки (стойкое снижение расчетной СКФ $\geq 50\%$, развитие терминальной стадии ХБП или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин) в группах дапаглифлозина и плацебо составила 9,2% и 14,5%, соответственно (отношение рисков 0,61, 95% ДИ 0,51–0,72; $p < 0,001$). Кроме того, лечение привело к снижению риска стойкого снижения расчетной СКФ $\geq 50\%$, развития терминальной стадии ХБП или смерти от почечных причин на 44% ($p < 0,001$), смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 29% ($p = 0,009$) и смерти от любых причин на 31% ($p = 0,004$). Эффективность дапаглифлозина у пациентов с ХБП не зависела от наличия СД 2, расчетной СКФ и отношения альбумин/креатинин мочи [50,51].

Эффективность канаглифлозина в профилактике сердечно-сосудистых и почечных исходов изучалась также в программе CANVAS, включавшей в себя два исследования в целом у 10142 пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском (средний возраст 63,3 года). Первичным исходом была комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Частота первичных исходов при лечении канаглифлозином была ниже, чем при приеме плацебо (26,9 и 31,5 на 1000 пациенто-лет, соответственно; отношение рисков 0,86, 95% ДИ 0,75–0,97; $p < 0,001$). Канаглифлозин оказывал благоприятное влияние на прогрессирование альбуминурии (отношение рисков 0,73, 95% ДИ 0,67–0,79) и вызвал снижение риска стойкого снижения расчетной СКФ $\geq 40\%$, необходимости в заместительной почечной терапии или смерти от почечных причин (отношение рисков 0,60, 95% ДИ 0,470). Нежелательные явления при лечении канаглифлозином соответствовали описанным ранее, за исключением повышенного риска ампутации преимущественно на уровне большого пальца стопы или плюсневой кости (6,3 и 3,4 на 1000 пациентов-лет в группах канаглифлозина и плацебо, соответственно) [52].

Таким образом, результаты исследований продемонстрировали нефропротективное действие ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с СД 2, сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и недиабетическими нефропатиями.

Механизмы нефропротективного действия ингибиторов НГЛТ-2

Благоприятное влияние НГЛТ-2 на функцию почек предполагает участие нескольких механизмов. Глифлозины, снижая почечную реабсорбцию глюкозы и натрия в проксимальных канальцах почек, уменьшают гиперфильтрацию за счет увеличения доставки натрия к *macula densa* в дистальных канальцах нефрона, активирующей тубулогломерулярную обратную связь, что приводит к сужению артериол [53]. Сосудосуживающий эффект глифлозинов может отражать увеличение образования аденозина из аденозинтрифосфата. Снижение давления в почечных клубочках и клубочковой гиперфильтрации приводит уменьшению баротравмы и протеинурии, которые наблюдаются при диабетической нефропатии и сердечной недостаточности, и замедлению прогрессирования заболевания почек [54]. Снижение уровня глюкозы в крови при ингибировании НГЛТ-2 вызывает уменьшение глюкотоксичности в почках и других органах [53].

Хроническая гиперактивность симпатической нервной системы, характерная для многих сердечно-сосудистых заболеваний, может сопровождаться нарушением гомеостаза натрия и воды в почках. В свою очередь, повышенная реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с СД 2 способствует активации симпатической нервной системы. Соответственно, ингибирование НГЛТ-2 уменьшает дисбаланс вегетативной регуляции работы почек параллельно с подавлением активации центральных рефлекторных механизмов, способствующих развитию гиперсимпатикотонии. Лечение эмпаглифлозином приводило к снижению АД и объема плазмы, а также, что несколько неожиданно, к снижению частоты сердечных сокращений [55]. Последний эффект свидетельствует о подавлении активности симпатической нервной системы. Если НГЛТ-2, как и β -адреноблокаторы, подавляют активность симпатической нервной системы, то этот эффект может вносить значительный вклад в их благоприятное влияние на только на поврежденный миокард при хронической сердечной недостаточности, но и на почечное кровоснабжение [56]. Снижение АД и массы тела при лечении ингибиторами НГЛТ-2 может способствовать уменьшению нагрузки на сердечно-сосудистую систему и почки [53]. В проксимальных канальцах НГЛТ-2 экспрессируется совместно Na^+/H^+ -обменником 3 (NHE3), который обеспечивает реабсорбцию около трети фильтруемого натрия. Ингибиторы НГЛТ-2 могут оказывать ингибирующее действие на NHE3, что приводит к увеличению натрийуреза и способствует снижению АД [53].

Ингибирование НГЛТ-2 сопровождается повышением уровня глюкагона, который играет роль в поддержании функции почек. Почечные эффекты относительно высоких доз глюкагона включают в себя расширение сосудов и увеличение почечного плазматока, СКФ и экскреции электролитов. При этом снижение уровня инсулина в конечном итоге приводит к усилению липо-

лиза и глюконеогенеза в печени [53]. Другими возможными механизмами нефропротективного действия ингибиторов НГЛТ-2 считают увеличение активности фактора, индуцируемого гипоксией (HIF1- α) в клетках канальцев [57], снижение артериальной жесткости [58] и сосудистого сопротивления [59]. Кроме того, ингибиторы НГЛТ-2 вызывают уменьшение уровня мочевой кислоты [17], повышение которого ассоциируется с артериальной гипертонией, повреждением сосудистой стенки, развитием гломерулосклероза и нарушением функции почек [60]. Снижение урикемии происходит за счет того, что глюкоза в просвете проксимального канальца может способствовать внутриклеточному обмену уратов через изоформу 2 транспортера уратов GLUT9, тем самым усиливая их экскрецию с мочой [61].

Неадекватная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы имеет решающее значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП при СД [62]. НГЛТ-2 могут модулировать активность этой системы как в почках, так и системно [63]. У пациентов с СД лечение НГЛТ-2 сопровождалось снижением экскреции ангиотензиногена с мочой [58,64].

Высокий индекс массы тела является одним из факторов риска развития ХБП [65], а связи между ожирением и ХБП многочисленны и двунаправленны [21]. Лечение ингибиторами НГЛТ-2 приводит к стойкому снижению массы тела, а в основном за счет уменьшения массы висцеральной жировой ткани [67,68]. Этот эффект, вероятно, связан со снижением секреции инсулина, увеличением экскреции глюкозы с мочой, липолиза и окисления жиров [21].

Заключение

Ингибиторы НГЛТ-2 могут широко применяться у пациентов с СД 2, хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и диабетической и недиабетической нефропатиями. В рандомизированных контролируемых исследованиях эти препараты снижали риск не только сердечно-сосудистых осложнений, но и почечных исходов, в частности предупреждали развитие ХБП или задерживали ее прогрессирование. Представляется неясной перспектива применения ингибиторов НГЛТ-2 для контроля гликемии у больных с низкой расчетной СКФ (менее 30 мл/мин/1,73 м²), так как сахароснижающая эффективность глифлозинов зависит от функции почек, снижается при хронической почечной недостаточности средней степени и, по всей видимости, отсутствует при тяжелой [70,71]. Однако можно предположить, что ингибиторы НГЛТ-2, снижая альбуминурию и АД при рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², могут сохранять нефропротективную активность у таких пациентов [69].

Конфликт интересов: нет.

1. Шидлов Е.М., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек. Терапевтический архив 2007;79(6):75–8. [Shilov EM, Fomin VV, Shvetsov M Yu. Chronic kidney disease. Terapevticheskii Arkhiv 2007;79(6):75–8 (In Russ.).]

2. Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Нанчикеева М.Л. и др. Общие молекулярно-клеточные механизмы ремоделирования почек и сердца при хронической болезни почек – мишень для нефрокардиопротекции. Терапевтический архив 2013;85(6):66–72 [Kozlovskaya LV, Bobkova IN, Nanchikeeva ML, et al. General molecular-cellular mechanisms of kidney and heart remodeling in chronic kidney disease - target for nephrocardioprotection. Terapevticheskii Arkhiv 2013;85(6):66–72 (In Russ.).]
3. Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Фомин В.В. Хроническая болезнь почек у пожилых: особенности диагностики и лечения. Consilium Medicum 2007;9(12):111–7 [Kozlovskaya LV, Milovanov YuS, Fomin VV. Chronic kidney disease in the elderly: features of diagnosis and treatment. Consilium Medicum 2007;9(12):111–7 (In Russ.).]
4. Couser W, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80(12): 1258–70.
5. Meguid El Nahas A, Bello A. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365(9456):331–40.
6. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Терапевтический архив 2007;79(6):1–10 [Mukhin NA. A decreased glomerular filtration rate as a general population marker of an unfavorable prognosis. Terapevticheskii Arkhiv 2007;79(6):1–10 (In Russ.).]
7. Go A, Chertow G, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–305.
8. Чеботарева Н.В., Гуляев С.В., Андросова Т.В., Милованова Л.Ю. Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом: частота, факторы риска, варианты поражения почек. Терапевтический архив 2019;91(5):129–33. [Chebotareva NV, Gulyaev SV, Androsova TV, Milovanova LYU. Chronic kidney disease in patients with rheumatoid arthritis: frequency, risk factors, variants of kidney damage. Terapevticheskii Arkhiv 2019;91(5):129–33 (In Russ.).]
9. Волгина Г.В., Михайлова Н.А., Котенко О.Н. Рецептор витамина D: новая терапевтическая мишень при заболевании почек. Нephroлогия и диализ 2021;23(3):330–51 [Volgina GV, Mikhailova NA, Kotenko ON. Vitamin D receptor: a new therapeutic target in kidney disease. Nephrology and dialysis 2021;23(3):330–51 (In Russ.).]
10. Роюк Р.В., Яровой С.К. Хроническая болезнь почек у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующим поражением сердечно-сосудистой системы. Вестник урологии 2021;9(3):52–61 [Rouyk RV, Yarovoy SK. Chronic kidney disease in patients with recurrent nephrolithiasis and concomitant damage to the cardiovascular system. Bulletin of Urology 2021;9(3):52–61 (In Russ.).]
11. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардиопротекции. Клиническая нефрология 2014;2:4–29 [Moiseev VS, Mukhin NA, Kobalava ZhD, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio- and nephroprotection strategies. Clinical nephrology 2014;2:4–29 (In Russ.).]
12. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке. Терапевтический архив 2016;88(6):84–88. [Shestakova MV. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: Possibilities of prediction, early diagnosis, and nephroprotection in the 21st century. Terapevticheskii Arkhiv 2016;88(6):84–8 (In Russ.).]
13. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. Клиническая фармакология и терапия 2020;29(3):25–36 [Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(3):25–36 (In Russ.).]
14. Kosiborod M, Esterline R, Furtado R, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(9):586–94.
15. Сабиров И.С., Муркмилов И.Т., Фомин В.В. Кардиопротективный потенциал ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (фокус на эмпаглифлозин). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2021;10(3):79–89 [Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV. Cardioprotective potential of sodium-glucose cotransporter inhibitors (focus on empagliflozin). Complex problems of cardiovascular diseases 2021;10(3):79–89 (In Russ.).]
16. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey K, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(9):691–704.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
18. Wiviott S, Raz I, Bonaca M, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.
19. Tahrani A, Barnett A, Bailey C. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1(2):140–51.
20. Garcia-Ropero A, Badimon J, Santos-Gallego C. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT-2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14(12):1287–302.
21. Hediger M, Rhoads D. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev* 1994;74(4):993–1026.
22. Wright E, Loo D, Hirayama B. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011;91(2):733–94.
23. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41(2):255–323.
24. Bonnet F, Scheen A. SGLT-2 Inhibitors: An opportunity to renew our therapeutic strategy for type 2 diabetes? *Diabetes Metab* 2014;40:1–3.

25. Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose cotransport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010; 70(4):377–85.
26. Hasan F, Alsaifi M, Gerich J. SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104(3):297–322.
27. Bailey C. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32(2):63–71.
28. Abdul-Ghani M, Norton L, DeFronzo R. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011;32(4):515–31.
29. Scheen A, Paquot N. Metabolic effects SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of clinical evidence. *Diabetes Metab* 2014;40:4–11.
30. Davidson J. SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence. *Postgrad Med* 2019;131:251–60.
31. Wang M, Yu X, Lee Y, et al. Dapagliflozin suppresses glucagon signaling in rodent models of diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(25):6611–6.
32. DeFronzo R, Davidson J, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(1):5–14.
33. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(4):262–74.
34. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT-2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 2015;66:255–70.
35. Scheen A. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT-2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75(1):33–59.
36. Shyngand D, Uthman O, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6: e009417.
37. Takebayashi K, Inukai T. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors with low SGLT2/SGLT1 selectivity on circulating glucagon-like peptide 1 levels in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med Res* 2017;9(9):745–53.
38. Costanza G, Pesce F, Forcella M, et al. SGLT-2 inhibitori, non solo ipoglicemizzanti: impatto nella pratica clinica nefrologica. *G Ital Nefrol* 2020;4(2):1–19.
39. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
40. Hummel C, Lu C, Loo D, et al. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 300(1):14–21.
41. Mahaffey K, Jardine M, Bompont S, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups. *Circulation* 2019;140(9):739–50.
42. Perkovic V, Jardine M, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–306.
43. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;380:807–14.
44. Zelniker T, Wiviott S, Raz I, et al. SGLT-2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31–39.
45. Zannad F, Ferreira J, Pocock S, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819–29.
46. Wanner C, Inzucchi S, Lachin J, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–34.
47. Wanner C, Lachin J, Inzucchi S, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018;137(2):119–29.
48. Levin A, Perkovic V, Wheeler D, et al. Empagliflozin and cardiovascular and kidney outcomes across KDIGO risk categories: post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(10):1433–44.
49. Jhund P, Solomon S, Docherty K, et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;143(4):298–309.
50. Heerspink H, Stefansson B, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committee and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436–46.
51. Батушин М.М. Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек: результаты исследования DAPA-CKD. *Терапевтический архив* 2021;93(6):713–23. [Batyushin MM. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease: results of the DAPA-CKD study. *Terapevticheskii Arkhiv* 2021;93(6):713–23].
52. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644–57.
53. Vallon V, Thomson S. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT-2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60(2): 215–25.
54. Heerspink H, Perkins B, Fitchett D, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134(10):752–72.
55. Fitchett D, Inzucchi S, Cannon C, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* 2019;139:1384–95.
56. Lymperopoulos A, Borges J, Cora N, Sizova A. Sympatholytic mechanisms for the beneficial cardiovascular effects of SGLT-2 Inhibitors: A research hypothesis for dapagliflozin's effects in the adrenal gland. *Int J Mol Sci* 2021;22(14):7684.
57. Rosenberger C, Mandriota S, Jørgensen J, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and -2 α in hypoxic and ischemic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(7):1721–32.
58. Cherney D, Perkins B, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28.
59. Chilton R, Tikkanen I, Cannon C, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(12):1180–93.
60. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med* 2016;29:3–8.
61. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT-2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;35(7):391–404.
62. Yamazaki D, Hitomi H, Nishiyama A. Hypertension with diabetes mellitus complications. *Hypertens Res* 2018;41(3):147–56.
63. Heerspink H, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(9):853–62.
64. Yoshimoto T, Furuki T, Kobori H, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes. *J Investig Med* 2017;65(7):1057–61.
65. Kovesdy C, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *J Bras Nefrol* 2017;39(1):1–10.
66. Bolinder J, Ljunggren E, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):1020–31.
67. Clar C, Gill J, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT-2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;2(5): e001007.
68. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2016;65(5):1190–5.
69. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, et al. SGLT-2 Inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 2:S165–71.
70. Dapagliflozin prescribing information, USA. 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202293s0201bl.pdf.
71. Empagliflozin prescribing information, USA. 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204629s0231bl.pdf.

SGLT-2 inhibitors in chronic kidney disease: state of the art

I.S. Sabirov¹, I.T. Murkamilov², V.V. Fomin¹, Zh.A. Murkamilova¹, A.I. Sabirova

¹Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan, ²Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, ³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

All patients with chronic kidney disease (CKD) require treatment to reduce the risk of cardiovascular events and to prevent progression of renal failure. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers are widely used for cardio- and nephroprotection in patients with CKD. Sodium glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) inhibitors show significant prospects for reducing morbidity and mortality in this population. SGLT-2 inhibitors have been developed for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. However, evidence from multiple randomized clinical trials suggested that these drugs have cardio- and nephroprotective effects in patients with and without diabetes. Despite a wealth of data, SGLT-2 inhibitors remain underused by nephrologists or cardiologists. This is not surprising since new therapies traditionally take decades from research to clinical implementation due to many barriers, including lack of knowledge, concern about drug side effects, lack of decision support, cost, and clinical inertia. The review article presents data from scientific studies on the renoprotective effect of SGLT-2 inhibitors and the mechanisms of this activity in CKD patients.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Keywords. *Chronic kidney disease, sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors, nephroprotection.*

Conflict of interest: not declared.

Correspondence to: I.T. Murkamilov. Kievskaya 44, Bishkek, 720000, Kyrgyzstan. murkamilov.i@mail.ru.

To cite: Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV, et al. SGLT-2 inhibitors in chronic kidney disease: state of the art. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(3):53-59 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-53-59.